

51

Int. Cl. 2:

C07 D 417/04

A 61 K 31/54

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DEUTSCHES PATENTAMT

R0079C-REG

DE 27 57 925 A 1 B3

11

Offenlegungsschrift 27 57 925

21

Aktenzeichen:

P 27 57 925.5

22

Anmeldetag:

24. 12. 77

23

Offenlegungstag:

28. 6. 79

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Diazacyclo-1.2.4-Benzothiadizine, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

71

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

72

Erfinder:

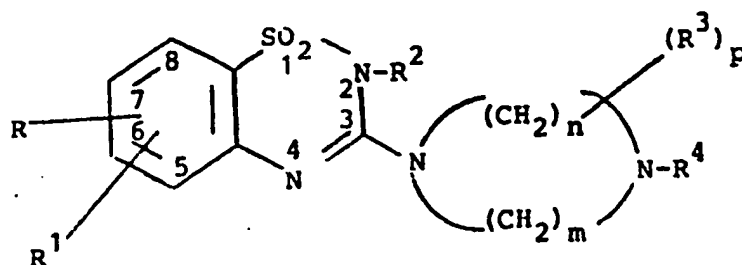
Wollweber, Hartmund, Dipl.-Chem. Dr.; Stoepel, Kurt, Dr.;
5600 Wuppertal

relevant
to non-elected

DE 27 57 925 A 1

Patentansprüche:

1, 3-Diazacyclo-2H-1.2.4-Benzothiadiazin-Dioxide der allgemeinen Formel I



I

in welcher

- n für 2 oder 3 steht,
 m für 2 oder 3 steht,
 p für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht,
 R für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylloxy oder Phenylthio steht, wobei die Phenylreste durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro oder Amino substituiert sein können, oder für Thenoyl oder Pyridylcarbonyl steht, wobei diese durch Alkyl substituiert sein können,
 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkyl-carbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylloxy oder Phenylthio steht, wobei die Phenylreste durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro oder Amino substituiert

sein können, oder für Thenoyl oder Pyridylcarbonyl steht, wobei diese durch Alkyl substituiert sein können,

wobei für den Fall, daß R Wasserstoff bedeutet und R₁ für Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl steht, n und m nicht gleichzeitig für die Zahl 2 stehen sollen, und

R² für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff oder Alkyl steht, wobei im Falle von R³ = Alkyl, dieser Rest gemeinsam mit einem Kohlenstoffatom des Restes R⁴ einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden kann,

R⁴ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Hydroxyalkyl, Acyloxyalkyl oder für die Gruppierung COF⁵ steht, wobei

R⁵ Alkyl, Alkoxy, Hydroxyalkyl, Hydroxylalkyloxy, Phenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Pyridyl, Thiophenyl, Furyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Indolyl, Pyridylalkyl, Thiophenalkyl, Furylalkyl, Isoxazolylalkyl, Indolylalkyl, Carboalkoxyalkyl oder Phenylalkyl bedeutet, wobei die Phenylreste ggf. durch Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sind,

und deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1, in welcher

R für Wasserstoff, Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, Trifluormethyl, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl

mit insgesamt bis zu 4 Kohlenstoffatomen,
Phenyloxy, Phenylthi, Phenylsulfinyl oder
Phenylcarbonyl steht,

R¹ vorzugsweise für Wasserstoff, Halogen,
insbesondere Fluor oder Chlor oder
Alkyl mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen
oder Trifluormethyl
steht,
wobei die Substituenten R und R¹ bevorzugt
in 6- und 7-Stellung des Phenylringes
stehen,

n und m jeweils für 2 oder 3 stehen und

n und m von einander verschieden sind für den
Fall, daß R Wasserstoff bedeutet und R¹
Wasserstoff, Alkyl oder Trifluormethyl
bedeutet.

R² für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4,
insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen
steht,

R³ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4, ins-
besondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht,
wobei dieser Alkylrest ggf. gemeinsam mit
einem Kohlenstoffatom des Substituenten R⁴
einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bildet,

R⁴ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl,
Hydroxyalkyl, Acyloxyalkyl oder die COR⁵-
Gruppe steht, wobei die vorgenannten Alkyl-
reste 1 bis 4 Kohlenstoffatome, insbesondere
1 oder 2 Kohlenstoffatome, enthalten.

R⁵ für Alkyl mit 1 bis 6, insbesondere 1 bis
4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenylalkyl mit

1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoff-
 atomen im Alkyl steht, wobei der Phenyl-
 rest gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis
 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 2
 Kohlenstoffatomen, Halogen, insbesondere
 Fluor, Chlor oder Brom, oder durch Trifluormethyl
 substituiert ist
 oder für Cycloalkyl mit 5, 6 oder 7 Ring-
 gliedern, welches ggf. durch Alkyl mit 1 bis
 2 C-Atomen substituiert ist, Pyridyl,
 Thiophenyl, Furyl, Imidazolyl, Isoxazolyl
 oder Indolyl steht, wobei diese Heteroringe
 ggf. durch Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen sub-
 stituiert sind und für einen Carboalkoxyalkyl-
 rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl-
 teil und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im
 Alkoxyteil steht,

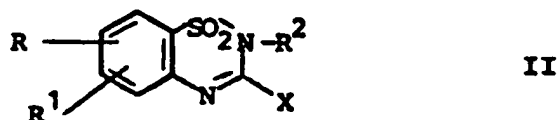
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1, in welcher

- R für Wasserstoff steht und
- R¹ für Phenyloxy, Phenylthio oder Phenylcarbonyl
steht, wobei diese Rest vorzugsweise in
6- oder 7-Position stehen und
- n und m gleich oder verschieden sind und
2 oder 3 bedeuten,
- p für 1 oder 2 steht,
- R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,
- R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht und
- R² für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie deren physiologisch verträgliche
 Salze.

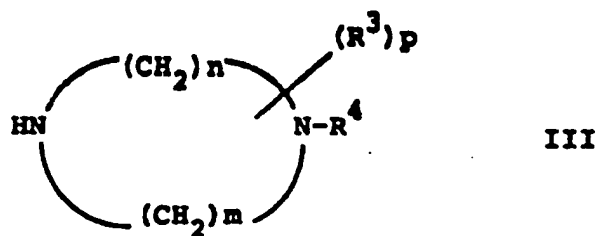
4. Verfahren zur Herstellung von 3-Diazacyclo-2-H-1.2.4-Benzothiadiazin-Dioxiden gemäß Formel I in Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 1.2.4-Benzothiadiazin-Dioxide der allgemeinen Formel II



in welcher

R, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, und X für eine austretende Gruppe, wie z.B. Halogen, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Mercapto, Arylsulfonyloxy, Alkylsulfonyloxy oder Amino steht,

mit cyclischen Diaminen der allgemeinen Formel III



in welcher

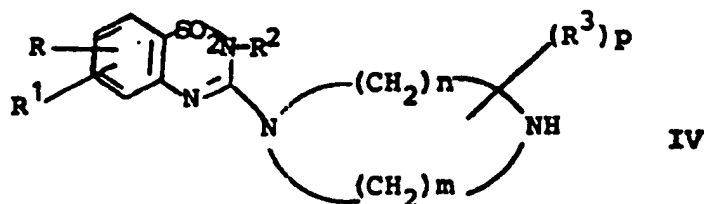
n, m, p, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und ggf. in Gegenwart von Hilfsbasen und/oder

Katalysatoren umgesetzt,

oder

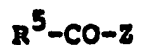
für den Fall, daß R^4 für eine COR^5 -Gruppe steht,
bei -Diazacyclo-1.2.4-Benzothiadiazin-Dioxide der
allgemeinen Formel IV



in welcher

R , R^1 , R^2 , R^3 , m , n und p die oben angegebene
Bedeutung besitzen,

mit Carbonsäurederivaten der Formel V



V

in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzt
und

z für einen leicht austretenden Rest, wie
z.B. Halogen oder Alkoxy, steht,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungs-
mitteln umgesetzt.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Formel I in Anspruch 1.
6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1, gegebenenfalls unter Zusatz von inerten, pharmazeutisch unbedenklichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
7. Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Erkrankungen.

Zentralbereich
Patente, Marken
und Lizenzen

23. Dez. 1977

5090 Leverkusen, Bayerwerk

KS/mo

I b (Pha)

DIAZACYCLO-1.2.4-BENZOTHIADIZINE, VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Diazacyclo-2H—
1.2.4-benzothiadiazin-dioxide, deren pharmazeutisch unbe-
denklichen Salze, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie
ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Anti-
hypertensiva.

Es ist bekannt, daß Benzothiadiazine wegen ihrer saluretischen
Wirkung in der Behandlung der Hypertension verwendet werden
(K. Meng und D. Loew, Diuretika, Thieme Verlag, Stuttgart
1974, 1-10, 159-174) und bei Langzeitbehandlung Neben-
wirkungen wie Hypokaliämie und Störungen des Kohlenhydrat-
stoffwechsels (diabetogene Wirkung) auftreten. (K. Meng
und D. Loew, l.c.S. 176-187).

Weiterhin sind zahlreiche 3-Alkyl-1.2.4-benzothiadiazine
bekannt (J. Med.Chem. 6, 122 (1963), 6, 272 (1963), 7, 269
(1964) die eine antihypertensive Wirkung aufweisen und
von deren Diazoxid, (7-Chlor-3-methyl-2H-1.2.4-benzothia-
diazin-1.1-dioxid) als Antihypertensivum in die Therapie
eingeführt wurde. Wegen seiner profunden Nebenwirkungen,
regelmäßige Induktion von Hyperglykämien und antidiuretischer

Le A 18 553

909826/0407

Wirkung und seiner unsicheren oralen Wirksamkeit, kann Diazoxid nur in Notfällen, in denen eine rasche Senkung des Blutdrucks erforderlich ist, verwendet werden.

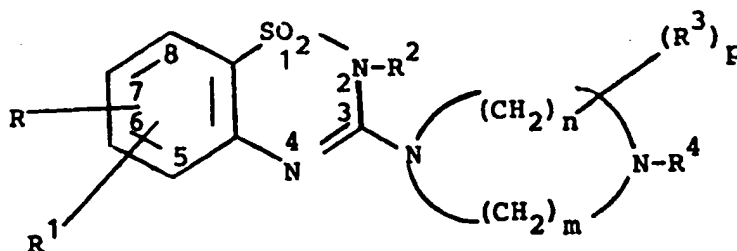
[Arzneimittelforschung 20, S. 232f (1976), Side Effects of Drugs Annual I (XVII) (1977) S. 169f, Excerpta Medica, Amsterdam.]

Von den bekannten 3-Amino-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxiden sind keine für eine praktische Verwendung in Frage kommen antihypertensiven Wirkungen bekannt geworden.

[J. Med. Chem. 11, 136-138 (1968), Acta Chem. Scand. 27, 2655 (1973), Il Farmaco Ed.Sci. 29, 411 (1974) 12, 974 (1962)]. Entweder zeigten diese Aminoderivate im Tierversuch, z.B. an Hunden nur geringe Wirksamkeit oder sie waren oral inaktiv.

Zur Behandlung der Hypertension sind jedoch Mittel notwendig, die der Patient über einen längeren Zeitraum in oraler Form einnehmen kann, ohne daß störende Nebenwirkungen eintreten.

Diese Erfindung betrifft neue 3-Diazacyclo-2H-1.2.4-benzothiadiazin-dioxide der allgemeinen Formel I



I

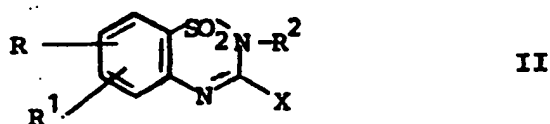
in welcher

- n für 2 oder 3 steht,
 m für 2 oder 3 steht,
 p für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht,
 R für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenyloxy oder Phenylthio steht, wobei die Phenylreste durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro oder Amino substituiert sein können, oder für Thenoyl oder Pyridylcarbonyl steht, wobei diese durch Alkyl substituiert sein können.
- R¹ für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenyloxy oder Phenylthio steht, wobei die Phenylreste durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro oder Amino substituiert sein können, oder für Thenoyl oder Pyridylcarbonyl steht, wobei diese durch Alkyl substituiert sein können,
- wobei für den Fall, daß R Wasserstoff bedeutet und R₁ für Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl steht, n und m nicht gleichzeitig für die Zahl 2 stehen sollen, und
- R² für Wasserstoff oder Alkyl steht,
 R³ für Wasserstoff oder Alkyl steht, wobei im Falle von R³ = Alkyl, dieser Rest gemeinsam mit einem Kohlenstoffatom des Restes R⁴ einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden kann.

- R^4 für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Hydroxyalkyl, Acyloxyalkyl oder für die Gruppierung COR^5 steht, wobei
- R^5 Alkyl, Alkoxy, Hydroxyalkyl, Hydroxylalkyloxy, Phenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Pyridyl, Thiophenyl, Furyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Indolyl, Pyridylalkyl, Thiophenalkyl, Furylalkyl, Isoxazolylalkyl, Indolylalkyl, Carboalkoxyalkyl oder Phenylalkyl bedeutet, wobei die Phenylreste ggf. durch Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sind,

und deren physiologisch verträgliche Salze.

Es wurde gefunden, daß man die 3-Diazacyclo-2H-1.2.4-benzothiadiazin-dioxide der Formel I erhält, wenn man 1.2.4-benzothiadiazin-dioxide der allg. Formel II

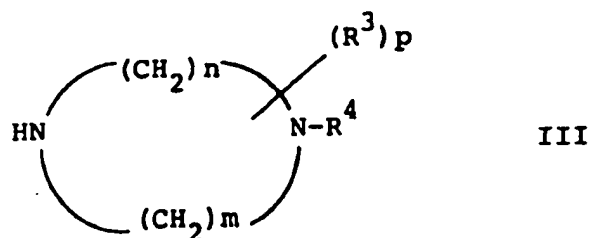


in welcher

R, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, und

X für eine austretende Gruppe, wie z.B. Halogen, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Mercapto, Arylsulfonyloxy, Alkylsulfonyloxy oder Amino steht,

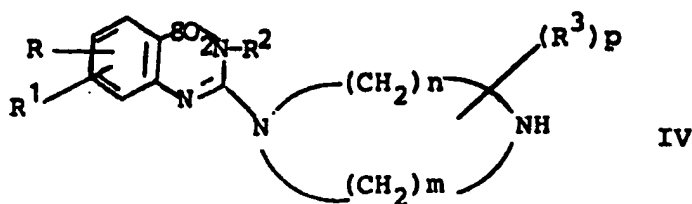
mit cyclischen Diaminen der allgemeinen Formel III



in welcher
 n , m , p , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung
 haben,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und ggf. in Gegenwart von Hilfsbasen und/oder von Katalysatoren umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in welcher R^4 eine COR^5 -Gruppe bedeutet, werden auch erhalten, wenn man 3-Diazacyclo-1.2.4-benzothiadiazin-dioxide der Formel IV



in welcher
 R , R^1 , R^2 , R^3 , m , n und p die oben angegebene
 Bedeutung besitzen,

mit Carbonsäurederivaten der Formel V



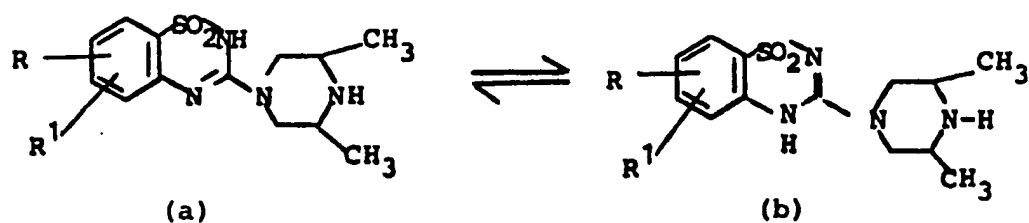
in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzt
und

z für einen leicht austretenden Rest, wie
z.B. Halogen oder Alkoxy, steht,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können, für den Fall, daß R^2 Wasserstoff bedeutet, in tautomeren Formen vorliegen, wie anhand des folgenden Formelschemas gezeigt sei:



Im Anmeldungstext werden die Strukturformeln aus Gründen der Einheitlichkeit in allen Fällen gleichartig formuliert.

Die Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kann außer nach den oben beschriebenen Herstellungsverfahren auch noch nach anderen, an sich bekannten Methoden, erfolgen. Das Kohlenstoffatom in 3-Position bildet mit den drei benachbarten Stickstoffatomen eine Guanidingruppe, so daß bevorzugt solche Herstellungsverfahren in Frage kommen, die bei der Herstellung von Guanidin-Derivaten verwendet werden.

In den Formeln I bis V steht Alkyl in der Definition von R, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ vorzugsweise als geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6, insbesondere mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl.

In der Definition von R⁴ und R⁵ in der Formel I und in den entsprechenden Ausgangsprodukten steht Phenylalkyl für eine Gruppe mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere ein oder zwei Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispielhaft seien Benzyl und Phenyläthyl genannt.

In der Definition Substituenten R, R¹ und R⁵ bedeuten Alkoxy und Alkylthio vorzugsweise solche Gruppen, die 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Beispielhaft seien genannt: Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy und n-, i- und t-Butoxy, Methylthio, Äthylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio. Der Ausdruck "Halogen" in der Definition von R, R¹ und Z in der Formel I und den entsprechenden Ausgangsverbindungen bedeutet vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Fluor. Aryl steht vorzugsweise für ggf. substituiertes Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl.

Als austretende Gruppen in den Formeln II und V seien vorzugsweise genannt, Halogen, insbesondere Chlor, Brom und Fluor, Arylsulfonyloxy, insbesondere Phenylsulfonyloxy und Naphthylsulfonyloxy, Tosylsulfonyloxy, Alkylsulfonyloxy, insbesondere mit Alkylgruppen, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, Hydroxy und Alkoxy mit 1 bis 6, insbesondere

1 bis 4 Kohlenstoffatome.

Die Verbindungen der Formel III sind teilweise bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Beispielhaft seien genannt:

3,5-Dimethylpiperazin, 3,4,5-Trimethylpiperazin, 3,3,5,5-Tetramethylpiperazin, 3-Methylpiperazin, 3,4-Dimethylpiperazin, 3,6-Dimethylpiperazin, 3,4,6-Trimethylpiperazin, 2,3-Dimethylpiperazin, 2,3,4-Trimethylpiperazin, 3-Methyl-5-äthylpiperazin, 3,5-Diäthylpiperazin, 3-Methyl-5-isopropylpiperazin, 3-Methyl-5-propylpiperazin, 3-Methyl-4-phenylpiperazin, 3-Methyl-4-benzylpiperazin, 3-Methyl-4-phenäthylpiperazin, 3-Methyl-4-hydroxyäthylpiperazin, 3-Methyl-4-acetoxyäthylpiperazin, 4-Benzylpiperazin, 4-(α -Phenyläthyl)piperazin, 4-(β -Phenyläthyl)-piperazin, 4-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin, 4-(3-Hydroxypropyl)-piperazin, 4-(2-Acetoxyäthyl)-piperazin, 4-(3-Acetoxypropyl)-piperazin, 4-(2-Hydroxypropyl)-piperazin, 4-(β -Phenylpropyl)-piperazin, 1,4-Diazabicyclo[4,3,0]-nonan, 2-Methyl-1,4-diazabicyclo[4,3,0]-nonan, 1,4-Diazabicyclo[4,4,0]-decan, 2-Methyl-1,4-diaza-bicyclo[4,3,0]-nonan, 4-Methyl-1,4-diazacycloheptan, 4,6-Dimethyl-1,4-diazacycloheptan, 2,4,6-Trimethyl-1,4-diazacycloheptan, 1,4-Diazacycloheptan, 4,5-Methyl-1,4-diazacycloheptan, 5-Phenyl-1,4-diazacycloheptan, 5-Benzyl-1,4-diazacycloheptan, 5-(α -Phenyläthyl)-1,4-diazacycloheptan, 5-(β -Phenyläthyl)-1,4-diazacycloheptan, 5-(2-Hydroxyäthyl)-1,4-diazacycloheptan, 5-(3-

hydroxypropyl)-1,4-diazacycloheptan, 5-(β -Phenyl-propyl)-1,4-diazacycloheptan, 5-(2-Acetoxyäthyl)-1,4-diazacycloheptan, 5-Aethyl-1,4-diazacycloheptan, 1,5-Diazabicyclo[5,3,0]-decan, 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]-undecan, 1,5-Diazacyclooctan, 4-Methyl-1,5-diazacyclooctan, 4,6-Dimethyl-1,5-diazacyclooctan, N-Acetylpiperazin, N-Propionyl-piperazin, N-Butyryl-piperazin, N-Methoxycarbonylpiperazin, N-(2,2-Dimethyl-2-hydroxyäthoxycarbonyl)-piperazin, N-(2-Furoyl-piperazin), N-Benzoylpiperazin, N-Pyridylcarbonylpiperazin, N-Thiophenylcarbonyl-piperazin, 5-Methyl-1,5-diazacyclooctan, 4,5-Dimethyl-1,5-diazacyclooctan.

Die erfindungsgemäß verwendeten 1.2.4-benzothiadiazin-dioxide der Formel II sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bilden sowohl Salze mit Basen als auch Salze mit Säuren.

Sie können entweder als freie Basen eingesetzt werden oder in Form ihrer physiologisch unbedenklichen Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie beispielsweise als Hydrohalogenide, vorzugsweise als Hydrochloride, Sulfate, Phosphate, Nitrate, Maleinate, Fumarate, Acetate, Methansulfonate oder Naphthalindisulfonate.

Für den Fall, daß R^2 Wasserstoff bedeutet, können sie auch als physiologisch unbedenkliche Salze mit anorganischen und organischen Basen eingesetzt werden. Vorzugsweise seien genannt Natrium-, Kalium- und Magnesiumsalze.

Als Verdünnungsmittel kommen bei der Umsetzung der Ausgangsverbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole, wie Methanol, Aethanol, Isopropanol, sowie organische Lösungsmittel infrage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole, wie Methanol, Aethanol, Isopropanol, sowie deren Gemische mit Wasser, Ketone, wie Aceton (auch mit Wasser gemischt), aber auch Aether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol und Cyclohexan.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0° und 220°C, vorzugsweise zwischen 10° und 100°C. Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt.

Bei der Durchführung der Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit solchen der Formel (III) setzt man auf 1 Mol Benzothiadiazin-Derivat der Formel (II) (X= Hal, Arylsulfonyloxy, Alkylsulfonyloxy) ein Mol Aminoalkylenverbindung der Formel (III) ein und fügt gegebenenfalls ein Mol einer Hilfsbase, wie Triäthylamin, Pyridin, NaOH, NaHCO₃, oder Na₂CO₃ hinzu. Man kann aber auch anstelle der Hilfsbase ein zweites Mol der Aminoalkylenverbindung der Formel (III) einsetzen.

Der Zusatz einer Hilfsbase ist nicht notwendig, wenn X= Alkylthio-, Alkylsulfonyl oder Amino bedeutet. Bedeutet X eine Merkapto-Gruppe, so ist der Zusatz von Schwermetallen wie Quecksilber, Silber- oder Bleisalzen von reaktionsbeschleunigender Bedeutung. In diesen Fällen kann es jedoch angeraten sein, die Reaktion bei höherer Temperatur durchzuführen.

Bei der Durchführung der Acylierung von Verbindungen der Formel (IV) mit Carbonsäurederivaten der Formel V kommen als Verdünnungsmittel alle für diese Reaktion inerten organischen Verdünnungsmittel in Frage, vorzugsweise

Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Essigsäure-Äthylester, Diäthyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan.

Als die Reaktion (Acylierung) fördernde Mittel können gegebenenfalls Kondensationsmittel zugesetzt werden. So hat es sich z.B. im Falle $Z=OH$ (siehe Formel V) als zweckmäßig erwiesen als Kondensationsmittel das wasserbindende Di-cyclohexylcarbodiimid hinzuzusetzen.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen $0^{\circ}C$ und dem Siedepunkt des jeweils verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen 30 und $100^{\circ}C$.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol Verbindung IV 1 bis 1,5, vorzugsweise 1 bis 1,3 Mol Carbonsäurederivat der Formel V ein.

Nach Beendigung der Reaktion wird im allgemeinen nachgetrocknet, die Reaktionslösung eingeeengt, abgekühlt und das ausfallende Reaktionsprodukt abgesaugt.

Von besonderem Interesse sind Diazacyclo-1.2.4-benzothiadiazine-dioxide der allgemeinen Formel I

in welcher

R für Wasserstoff, Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, Trifluormethyl, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyloxy, Phenylthio, Phenylsulfinyl oder Phenylcarbonyl steht,

R¹ vorzugsweise für Wasserstoff, Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder Trifluormethyl steht,

wobei die Substituenten R und R¹ bevorzugt in 6- und 7-Stellung des Phenylringes stehen,

n und m jeweils für 2 oder 3 stehen und

n und m von einander verschieden sind für den Fall, daß R Wasserstoff bedeutet und R¹ Wasserstoff, Alkyl oder Trifluormethyl bedeutet.

R² für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht, wobei dieser Alkylrest ggf. gemeinsam mit einem Kohlenstoffatom des Substituenten R⁴ einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bildet,

R⁴ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Hydroxyalkyl, Acyloxyalkyl oder die COR⁵-

2757925

Gruppe steht, wobei die vorgenannten Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome, enthalten.

R⁵ für Alkyl mit 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylrest steht, wobei der Phenylrest gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, oder durch Trifluormethyl substituiert ist oder für Cycloalkyl mit 5, 6 oder 7 Ringgliedern, welches ggf. durch Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen substituiert ist, Pyridyl, Thiophenyl, Furyl, Imidazolyl, Isoxazolyl oder Indolyl steht, wobei diese Heteroringe ggf. durch Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen substituiert sind und für einen Carboalkoxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil steht,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ebenfalls von großem Interesse sind Verbindungen der Formel I, in welcher

R für Wasserstoff steht und
R¹ für Phenyloxy, Phenylthio oder Phenylcarbonyl
steht, wobei diese Reste vorzugsweise in
6- oder 7-Position stehen und
n und m gleich oder verschieden sind und
2 oder 3 bedeuten,
p für 1 oder 2 steht,
R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,
R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht und
R² für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie deren physiologisch verträgliche
Salze.

Die Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze zeigen bei oraler und bei parenteraler Applikation eine sehr gute Verträglichkeit. Überraschenderweise zeigen sie nicht die häufig unerwünschten diabetogenen, diuretischen und oligurischen Nebenwirkungen.

Im einzelnen konnten im Tierexperiment folgende Hauptwirkungen nachgewiesen werden:

1. Die Verbindungen beeinflussen den Kreislauf von Warmblütern in vorteilhafter Weise.
2. Die Verbindungen senken den Blutdruck von Warmblütern und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.

2757925

Die Verbindungen beeinflussen vorteilhaft rweise nicht den Kohlehydratstoffwechsel und sie sind nicht diuretisch wirksam.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Erfindung betrifft auch solche Formulierungen, die neben Verbindungen der Formel I auch andere Wirkstoffe enthalten, insbesondere solche Wirkstoffe, die als Kombinationspartner von kreislaufbeeinflussenden Substanzen gebräuchlich sind.

Als Hilfsstoffe seien beispielhaft aufgeführt:

Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesam-

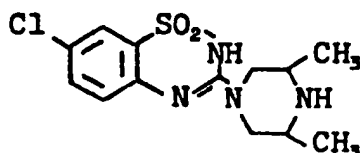
öl), Alkohole (z.B. Aethylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol), feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel, wie nichtionogene anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat; Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise oral oder parenteral, insbesondere oral oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten.

Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspension und/oder Elixieren, die für orale Anwendung gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,5 bis 200 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzeldosen über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

Zu 10,04 g (0,04 Mol) 3.7-Dichlor-2H-benzothiadiazin-1.1-dioxid in 100 ml Isopropanol tropft man bei 0°C 9,12 g (0,08 Mol) 2.6-Dimethylpiperazin, gelöst in 25 ml Isopropanol. Man rührt 2 Stunden bei 20°C und 30 Minuten bei 60°C und dampft anschließend i.Vak. ein. Nach dem Verreiben mit Wasser kristallisiert das Reaktionsprodukt aus, das abfiltriert und aus Isopropanol umgelöst wird. Fp. : 290°C, Ausbeute : 10,2 g 7-Chlor-3-(2.6-dimethyl-4-piperazino)-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid.

Beispiel 1 a

Zu 5,6 g (0,023 Mol) 3.7-Dichlor-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid, suspendiert in 60 ml Isopropanol fügt man 2,88 g (0,0253 Mol) 2.6-Dimethylpiperazin und 1,85 ml Triäthylamin, rührt 2 Stunden bei 20°C und engt anschließend i.Vak. ein. Nach dem Verreiben mit Wasser kristallisiert das Reaktionsprodukt durch. Man filtriert ab und erhält 5,3 g Rohprodukt, das zur Reinigung in 1 n HCl gelöst und filtriert wird. Aus dem Filtrat erhält man auf Zusatz von Natronlauge bei pH 8 das 7-Chlor-3-(2.6-dimethyl-4-piperazino)-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1.-dioxid, in einer Menge von 5,1 g, Fp. : 290°C.

Beispiel 1 b

10,04 g (0,04 Mol) 7-Chlor-3-methylmerkapt-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid werden mit 50 g 2.6-Dimethylpiperazin 12 Stunden auf 160°C erhitzt. Anschließend engt man i.Vak. ein und erhält nach der in Beispiel 1 beschriebenen Aufarbeitung 7,5 g 7-Chlor-3-(2.6-dimethyl-4-piperazino)-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid vom Fp. : 290°C.

Beispiel 1 c

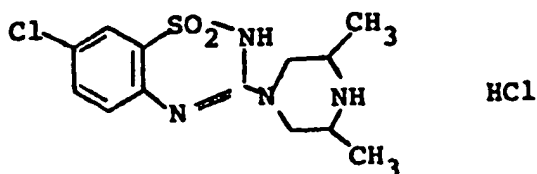
10,4 g 7-Chlor-3-methylsulfonyl-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid werden mit 10 g 2.6-Dimethylpiperazin in 100 ml Äthanol 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Aufarbeiten analog Beispiel 3 erhält man 9,5 g 7-Chlor-3-(2.6-dimethyl-4-piperazino)-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid, Fp. : 290°C.

Beispiel 1 d

Zu 10 g 3-(Tosyloxy)-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid, suspendiert in 100 ml Methyläthylketon gibt man 5 g 2.6-Dimethylpiperazin bei 0°C, rührt zwei Stunden bei 20°C und erhitzt eine Stunde unter Rückfluß. Nach der Aufarbeitung analog Beispiel 2 erhält man 6,3 g 7-Chlor-3-(2.6-dimethyl-4-piperazino)-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid, Fp. : 290°C.

Beispiel 1 e

8 g 3-Amino-7-chlor-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid und 40 ml 2.6-Dimethylpiperazin werden 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man engt i.Vak. ein und erhält nach Aufarbeitung analog Beispiel 2 4,2 g 7-Chlor-3-(2.6-dimethyl-4-piperazino)-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid, Fp. : 290°C.

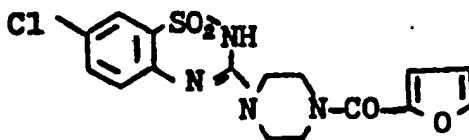
Beispiel 1 f

Zu 32,8 g (0,1 Mol) der in Beispiel 1 erhaltenen Base, gelöst in 200 ml Aethanol tropft man 200 ml Aether, der 0,1 Mol HCl enthält. Man dampft i.Vak. ein, versetzt den Rückstand mit Essigester und filtriert das ausgeschiedene Hydrochlorid ab. Ausbeute : 32,5 g.

Beispiel 1 g

7-Chlor-3-(2,6-dimethyl-4-piperazino)-2H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid-Na-Salz

Zu 32,8 g (0,1 Mol) der in Beispiel 1 erhaltenen Base, gelöst in 200 ml Aethanol fügt man eine Lösung von 4 g (0,1 Mol) NaOH in 100 ml Aethanol und dampft ein i.Vak. und erhält nach dem Trocknen das Natriumsalz in quantitativer Ausbeute.

Beispiel 2

4,95 g (0,0165 Mol) 7-Chlor-3-piperazino-2H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid werden in 16,5 ml 1 n NaOH + 25 ml H₂O gelöst. Dazu tropft man bei 0°C 1,77 ml (0,0182 Mol) Furan-2-carbonsäurechlorid. Das Reaktionsprodukt fällt sofort aus und man erhält nach dem Abfiltrieren und Nachwaschen mit Aethanol 4,5 g 7-Chlor-3-[4-(2-furancarboxyl)-piperazino]-2H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid, Fp. >320°C.


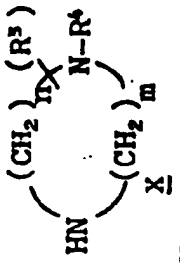
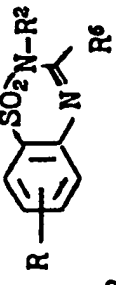

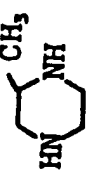
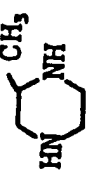
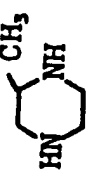
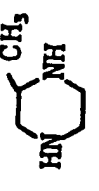




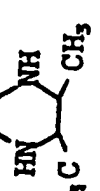
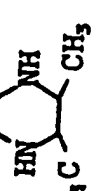
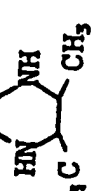
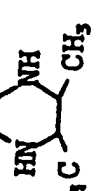
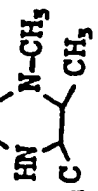
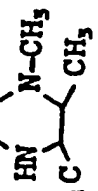
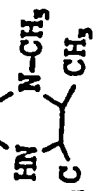
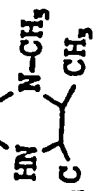




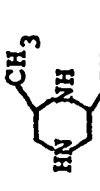
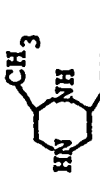
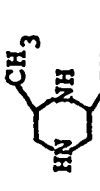
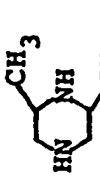
2757925

Beispiel 2 a

Zu 10,04 g (0,04 Mol) 3.7-Dichlor-2H-benzothiadiazin-1.1-dioxid in 100 ml Isopropanol fügt man bei 0°C 7,92 g (0,044 Mol N-(2-Furylcarbonyl)-piperazin gelöst in 100 ml Isopropanol, gibt 3,8 ml Triäthylamin zu, rührt 2 Stunden bei 20°C und arbeitet analog Beispiel 2 auf. Man erhält 12,6 g 7-Chlor-3-[4-(2-furylcarbonyl)-piperazino]-2H-1.2.4-benzothiadiazin-1.1-dioxid, Fp. >320°C.


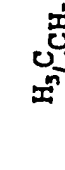
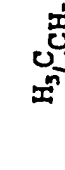

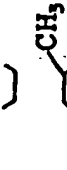
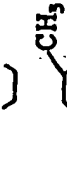











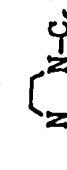

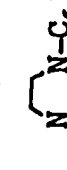




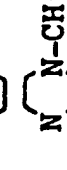
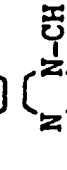









Beispiele 3 - 58

Nach den in den Beispielen 1-2a beschriebenen Arbeitsweisen erhält man aus substituierten 3-X-2H-1.2.4-Benzothiadiazin-1.1-dioxiden der Formel II, in der X die oben angegebenen Bedeutung aufweist und Diazacycloalkanen der Formel III folgende Verbindungen:

<u>Ausgangsstoffe:</u>		<u>Erfindungsgemäße Stoffe</u>			
<u>Nr.</u>					<u>Fp(°C)</u>
3					291 (zers.)
4					
5					
6					
7					
8					

Le A 18 553

909826/0407

9	7-Cl	H			SO ₂ CH ₃	7-Cl		
10	7-Cl	H			Cl	7-Cl		
11	7-Cl	H			Cl	7-Cl		
12	6-Cl	H			Br	6-Cl		
13	6-Cl	H			OSO ₂ -  -CH ₃	6-Cl		
14	7-Cl	H			OSO ₂ -  -CH ₃	7-Cl		335 (Zers.)
15	7-Cl	H			Cl	7-Cl		
16	7-Cl	H			Cl	7-Cl		
17	7-Cl	H			Cl	7-Cl		288 (Zers.)
18	7-Cl	H			OSO ₂ -C ₃ H ₇	7-Cl		
19	6-Cl	H			SCH ₃	6-Cl		

2757925

Le A 18 553

20	6-Cl	H	HN(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ OH	NH ₂	6-Cl	N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ OH
21	7-Cl	H	HN(CH ₃)-CH ₂ -CHOH-CH ₃	NH ₂	7-Cl	N(CH ₃)-CH ₂ -CHOH-CH ₃
22	7-Cl	H	HN(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH	SH	7-Cl	N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH 255-257 (Zers)
23	7-Cl	H	HN(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -OAc	Cl	7-Cl	N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -OAc
24	7-Cl	H	HN(CH ₃)-COCH ₃	Cl	7-Cl	H
25	7-Cl	H	HN(CH ₃)-COC ₂ H ₅	Cl	7-Cl	H
26	7-Cl	H	HN(CH ₃)-CO-C ₆ H ₅	Cl	7-Cl	H
27	7-Cl	H	HN(CH ₃)-CO-C ₆ H ₅	Cl	7-Cl	H
28	7-Cl	H	HN(CH ₃)-COOC ₂ H ₅	OSO ₂ -L ₄ Hg	7-Cl	H
29	7-Cl	H	HN(CH ₃)-COOCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OH	Cl	7-Cl	H
30	7-Cl	H	HN(CH ₃)-COC ₆ H ₅	NH ₂	7-Cl	H

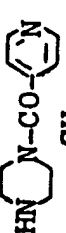

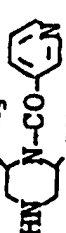
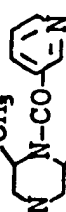
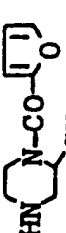




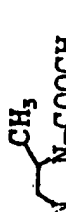
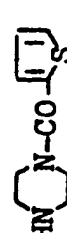


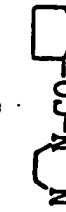
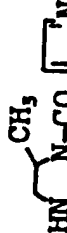
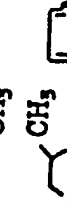
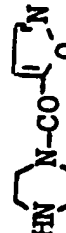
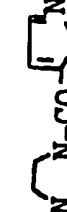
- 31 -

2757925

- 24 -

909826/0407









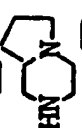







2757925

31	7-Cl	H		SCH ₃	7-Cl	H	
32	6-Cl	H		SH	6-Cl	H	
33	6-Cl	H		SCH ₃	6-Cl	H	
34	6-Cl	H		Cl	6-Cl	H	
35	6-Cl	H		Cl	6-Cl	H	
36	7-Cl	CH ₃		Cl	7-Cl	CH ₃	
37	7-Cl	H		Cl	7-Cl	H	
38	7-Cl	H		Cl	7-Cl	H	
39	7-Cl	H		Cl	7-Cl	H	

Le A 18 553

- 25 -



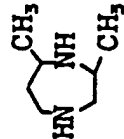
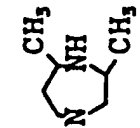
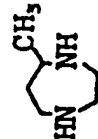
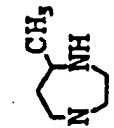
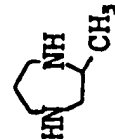
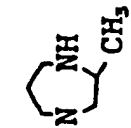
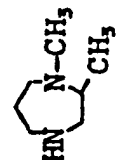
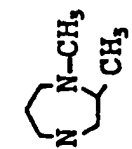
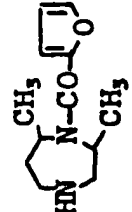
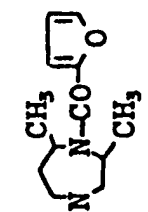
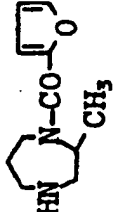
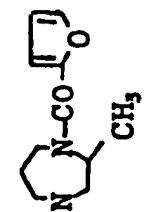
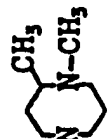
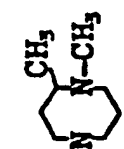
909826/0407

40	H	7-Cl	HN	N-COCH(CH ₃) ₂	SCH ₃	7-Cl	H	N	N-COCH(CH ₃) ₂	193-194
41	H	7-Cl	HN	N-CO- 	Cl	7-Cl	H	N	N-CO- 	
42	H	7-Cl	HN	N-CO- 	Cl	7-Cl	H	N	N-CO- 	
43	H	7-Cl	HN	N-CO- 	Cl	7-Cl	H	N	N-CO- 	
44	H	7-Cl	HN	N-CH ₂ -CH ₂ -COOC ₂ H ₅	Cl	7-Cl	H	N	N-CH ₂ -CH ₂ -COOC ₂ H ₅	
45	H	7-Cl	HN		NH ₂	7-Cl	H			300
46	H	6-Cl	HN		NH ₂	6-Cl	H			
47	H	6-Cl	HN		SH	6-Cl	H			
48	H	6-Cl	HN		SH	6-Cl	H			
49	H	7-Cl	HN		Cl	7-Cl	H			
50	H	7-Cl	HN	NH	Cl	7-Cl	H	N	NH	

Le A 18 553

26 -

261 (Zers.)

51	7-Cl	H		Cl	7-Cl	H	
52	7-Cl	H		Br	7-Cl	H	
53	6-Cl	H		Br	6-Cl	H	
54	7-Cl	H		SCH ₃	7-Cl	H	
55	7-Cl	H		NH ₂	7-Cl	H	
56	6-Cl	H		NH ₂	6-Cl	H	
57	6-Cl	H		Cl	6-Cl	H	
58	7-Cl	H		Cl	7-Cl	H	

Le A 18 553

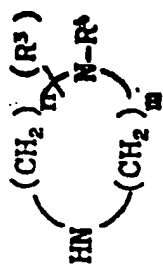
- 27 -

909826/0407

Beispiele 59 - 116

Nach den in den Beispielen 1-2a beschriebenen Arbeitsweisen erhält man aus substituierten 3-2H-1.2.4-Benzothiadiazin-1.1-dioxiden der Formel II und Diazacycloalkanen der Formel III folgende erfindungsgemäße Verbindungen:

Ausgangsstoffe:



R²

Nr.

R

59 7-C₆H₅-S

60 7-C₆H₅-S

61 7-C₆H₅-S

62 6-C₆H₅-S

63 6-C₆H₅-S

64 7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

H

H

H

H

H

H

7-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S


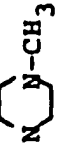


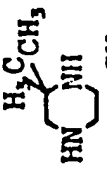
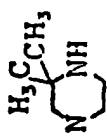
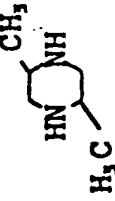
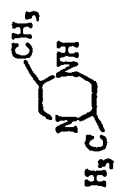
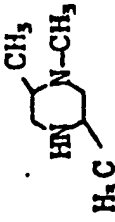
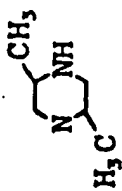
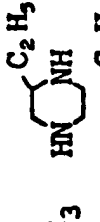
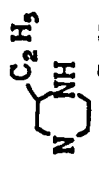








7-C₆H₅-S



















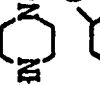







6-C₆H₅-S

6-C₆H₅-S

7-C₆H₅-S

2757925

65	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H		230
66	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H		
67	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H		
68	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H		
69	6-C ₆ H ₅ -S	H		6-C ₆ H ₅ -S	H		
70	6-C ₆ H ₅ -S	CH ₃		6-C ₆ H ₅ -S	CH ₃		
71	6-C ₆ H ₅ -S	H		6-C ₆ H ₅ -S	H		
72	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H		
73	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H		
74	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H		



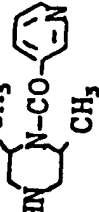
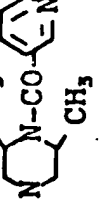
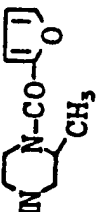
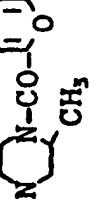
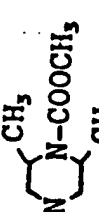

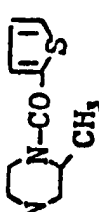
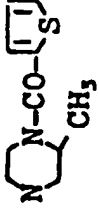
75	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	7-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅
76	6-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CH(CH ₃)C ₆ H ₅) ₂	6-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CH(CH ₃)C ₆ H ₅) ₂
77	6-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CH ₂ -CH ₂ OH	6-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CH ₂ -CH ₂ OH
78	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CH ₂ -CH ₂ OH	7-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CH ₂ -CH ₂ OH
79	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CH ₂ -CHOH-CH ₃	7-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CH ₂ -CHOH-CH ₃
80	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH	7-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH
81	6-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CH ₂ -CH ₂ -OAc	6-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CH ₂ -CH ₂ -OAc
82	7-C ₆ H ₅ -S	CH ₃	HN  N-COCH ₃	7-C ₆ H ₅ -S	CH ₃	N  -COCH ₃
83	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-COC ₂ H ₅	7-C ₆ H ₅ -S	H	N  -COC ₂ H ₅
84	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CO 	7-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CO 
85	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN  N-CO 	7-C ₆ H ₅ -S	H	N  -CO 

2757925

Le A 18 553

- 31 -



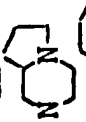
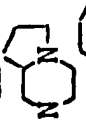
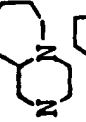
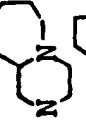
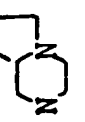
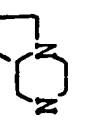


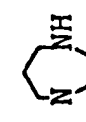
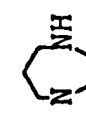


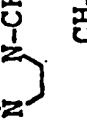
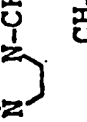


989826/0407

86	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN	N-COOC ₂ H ₅	7-C ₆ H ₅ -S	H	N	N-COOC ₂ H ₅
87	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN	N-COOCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OH	7-C ₆ H ₅ -S	H	N	N-COOCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OH
88	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN	N-COC ₆ H ₅	7-C ₆ H ₅ -S	H	N	N-COC ₆ H ₅
89	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN	N-CO- 	7-C ₆ H ₅ -S	H	N	N-CO- 
90	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN	 -CH ₃	7-C ₆ H ₅ -S	H	N	 -CH ₃
91	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN	N-CO- 	7-C ₆ H ₅ -S	H	N	N-CO- 
92	6-C ₆ H ₅ -S	H	HN	N-CO-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	6-C ₆ H ₅ -S	H	N	N-CO-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
93	7-C ₆ H ₅ -S	H	HN	 -CH ₃	7-C ₆ H ₅ -S	H	N	 -CH ₃
94	6-C ₆ H ₅ -S	H	HN	N-CO- 	6-C ₆ H ₅ -S	H	N	N-CO- 

2757925

95	7-C ₆ H ₅ -S	H		
96	7-C ₆ H ₅ -S	H		
97	7-C ₆ H ₅ -S	H		
98	7-C ₆ H ₅ -S	H		
99	7-C ₆ H ₅ -S	H		
100	7-C ₆ H ₅ -S	H		
101	7-C ₆ H ₅ -S	H		
102	6-C ₆ H ₅ -S	H		

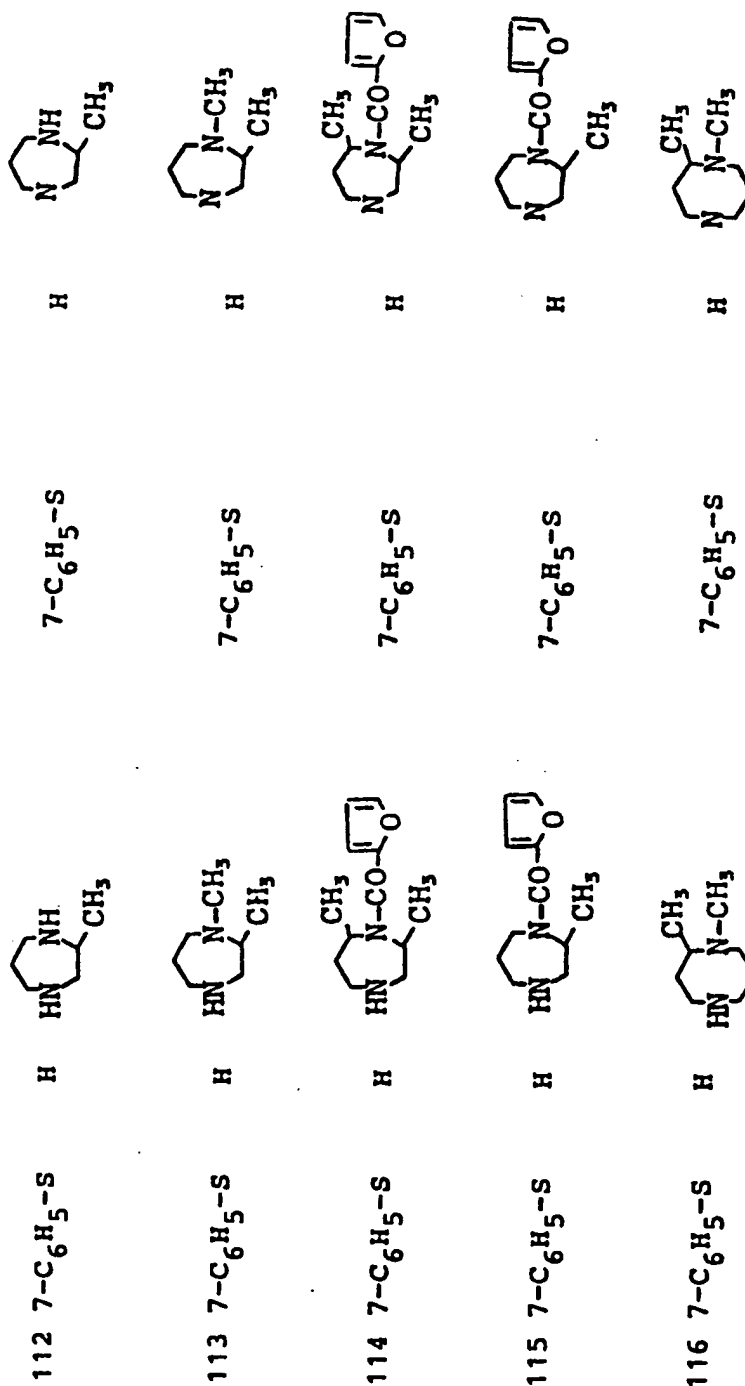
Le A 18 553

103	6-C ₆ H ₅ -S	H		6-C ₆ H ₅ -S	H	
104	6-C ₆ H ₅ -S	H		6-C ₆ H ₅ -S	H	
105	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H	
106	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H	
107	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H	
108	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	CH ₃	
109	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H	
110	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H	
111	7-C ₆ H ₅ -S	H		7-C ₆ H ₅ -S	H	

2757925

Le A 18 553

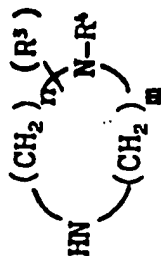
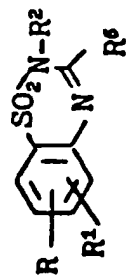
- 34 -



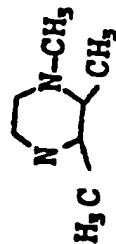
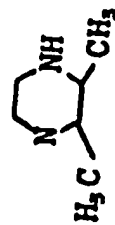
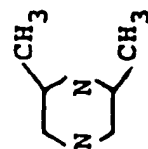
909826/0407

Beispiele 117-174

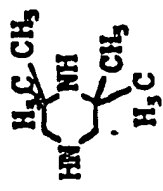
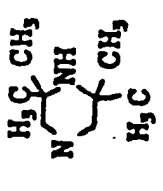
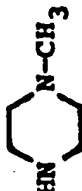
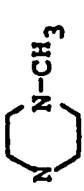
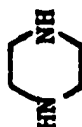
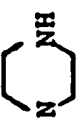
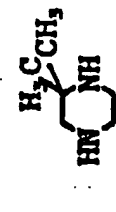
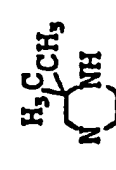
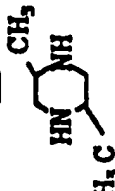
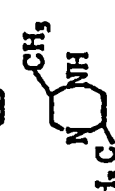

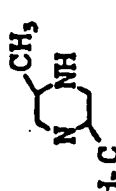


Nach den in den Beispielen 1 - 2a beschriebenen Arbeitsweisen erhält man aus substituierten 3-2H-1.2.4-Benzothiadiazin-1.1-dioxiden der Formel II und Diazacycloalkanen der Formel III folgende erfindungsgemäße Verbindungen:














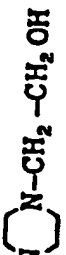
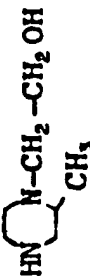
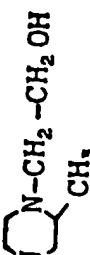

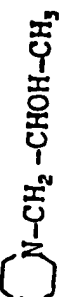
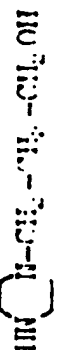

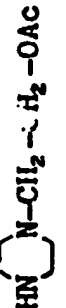
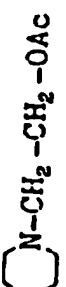
Ausgangsstoffe:Erfindungsgemäße Stoffe

Nr.	R	R ¹	R ²	R	R ¹	R ²	Fp (°C)
117	7-C ₆ H ₅ O	H	H	7-C ₆ H ₅ O	H	H	224
118	7-C ₆ H ₅ O	H	H	7-C ₆ H ₅ O	H	H	
119	6-C ₆ H ₅ O	H	H	6-C ₆ H ₅ O	H	H	
120	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	
121	7-C ₆ H ₅ O	H	H	7-C ₆ H ₅ O	H	H	



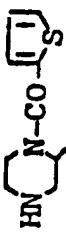
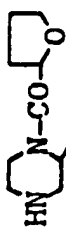
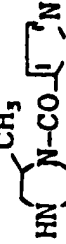
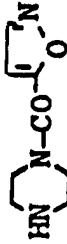





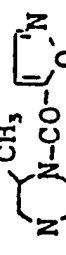
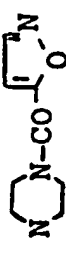
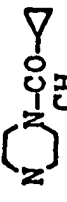
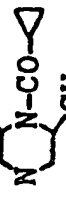

2757925

122	7-C ₆ H ₅ O	H	H		
123	7-C ₆ H ₅ O	H	H		
124	7-C ₆ H ₅ O	H	H		
125	7-C ₆ H ₅ O	H	H		
126	7-C ₆ H ₅ O	H	H		
127	6-C ₆ H ₅ O	H	H		
128	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃		

129	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN 	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N 
130	7-C ₆ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	HN 	7-C ₆ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	N 
131	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN 	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N 
132	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN 	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N 
133	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN 	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N 
134	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN 	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N 
135	7-C ₆ H ₅ O	CH ₃	H	HN 	7-C ₆ H ₅ O	CH ₃	H	N 
136	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN 	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N 
137	7-C ₆ H ₅ CO	H	H	HN 	7-C ₆ H ₅ CO	H	H	N 
138	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN 	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N 
139	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	HN 	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	N 

140	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-COCH ₃ CH ₃	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-COCH ₃ CH ₃	7-C ₆ H ₅ O
141	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-COC ₂ H ₅ CH ₃	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-COC ₂ H ₅ CH ₃	7-C ₆ H ₅ O
142	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-C(=O) CH ₃	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-C(=O) CH ₃	7-C ₆ H ₅ O
143	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-C(=O) CH ₃	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-C(=O) CH ₃	7-C ₆ H ₅ O
144	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	HN	N-COC ₂ H ₅	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	N	N-COC ₂ H ₅	7-C ₆ H ₅ O
145	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-COOCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OH	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-COOCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OH	7-C ₆ H ₅ O
146	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-COC ₆ H ₅	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-COC ₆ H ₅	7-C ₆ H ₅ O
147	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-C ₆ H ₄ -N	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-C ₆ H ₄ -N	7-C ₆ H ₅ O
148	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-C ₆ H ₄ -N	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-C ₆ H ₄ -N	6-C ₆ H ₅ O
149	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-C(=O) CH ₃	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-C(=O) CH ₃	6-C ₆ H ₅ O

2757925

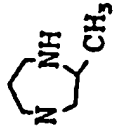
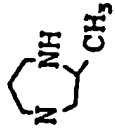

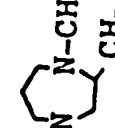
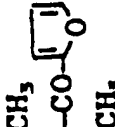
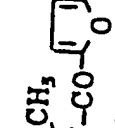
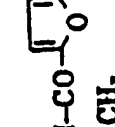
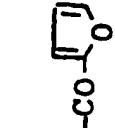
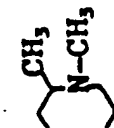
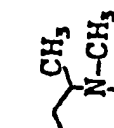
150	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
151	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-CH(CH ₃)-COOCH ₃
152	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	HN	N-CO-CH(CH ₃)-CO- 
153	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-CH(CH ₃)-CO- 
154	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	HN	N-CO-CH(CH ₃)-CO- 
155	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO- 
156	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-COCH(CH ₃) ₂
157	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-CH(CH ₃)- 
158	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO-CH(CH ₃)- 
159	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CO- 
	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-CH(CH ₃)-COOCH ₃
	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	N	N-CO-CH(CH ₃)-CO- 
	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-CH(CH ₃)-CO- 
	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	N	N-CO-CH(CH ₃)-CO- 
	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO- 
	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-COCH(CH ₃) ₂
	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-CH(CH ₃)- 
	7-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO-CH(CH ₃)- 
	6-C ₆ H ₅ O	H	H	N	N-CO- 

2757925

160	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CH ₂ -CH ₂ -COOC ₂ H ₅
161	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N
162	6-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N
163	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N
164	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N
165	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N
166	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	NH
167	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	N-CH ₃
168	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	NH
169	7-C ₆ H ₅ O	H	H	HN	NH

2757925

2757925

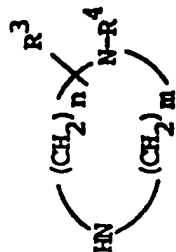
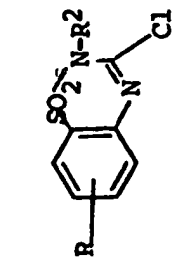
170	6-C ₆ H ₅ O	H	H	6-C ₆ H ₅ O	H		
171	7-C ₆ H ₅ O	H	H	7-C ₆ H ₅ O	H		
172	6-C ₆ H ₅ O	H	H	6-C ₆ H ₅ O	H		
173	7-C ₆ H ₅ O	H	H	7-C ₆ H ₅ O	H		
174	7-C ₆ H ₅ O	H	H	7-C ₆ H ₅ O	H		

Le A 18 553

989826/0407

Nach den in den Beispielen 1 bis 2 a beschriebenen Arbeitsweisen erhält man aus substituierten 3-2H-1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-Dioxiden der Formel II und Diazacycloalkanen der Formel III folgende erfindungsgemäße Verbindungen:

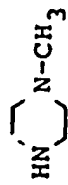
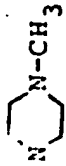
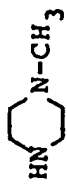
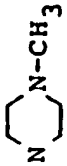


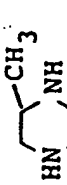




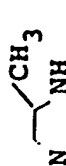
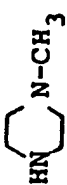
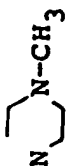
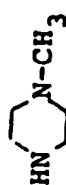
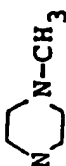
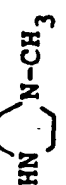
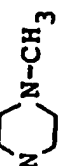
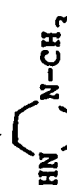
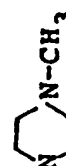
Ausgangsstoffe:

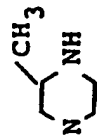
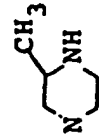
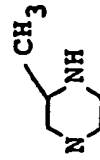
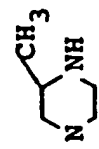
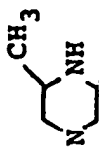


Erfindungsgemäße Stoffe:



<u>Nr.</u>	<u>R</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	<u>R²</u>	<u>R⁶</u>	<u>Fp(°C)</u>
175	6-C ₆ H ₅ O	H	6-C ₆ H ₅ O	H		
176	6-C ₆ H ₅ S	H	6-C ₆ H ₅ S	H		
177	7-C ₆ H ₅ CO	H	7-C ₆ H ₅ CO	H		
178	6-C ₆ H ₅ -CO	H	6-C ₆ H ₅ CO	H		
179	6-Cl	H	6-Cl	H		
180	6-C ₆ H ₅ O	H	6-C ₆ H ₅ O	H		
181	6-C ₆ H ₅ S	H	6-C ₆ H ₅ S	H		
182	7-C ₆ H ₅ CO	H	7-C ₆ H ₅ CO	H		

183	6-C ₆ H ₅ CO	H		
184	7-Cl	H		
185	6-C ₆ H ₅ O	H		
186	6-C ₆ H ₅ S	H		
187	7-C ₆ H ₅ CO	H		
188	6-C ₆ H ₅ CO	H		
189	6-C ₆ H ₅ O	H		
190	6-C ₆ H ₅ S	H		
191	7-C ₆ H ₅ CO	H		
192	6-C ₆ H ₅ CO	H		

193	6-C ₆ H ₅ O	H	
194	6-C ₆ H ₅ S	H	
195	7-C ₆ H ₅ CO	H	
196	6-C ₆ H ₅ CO	H	
197	7-C ₃ H ₇ S	H	
198	7-C ₃ H ₇ O	H	